

(13) DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt 28 avril 1972, à 16 h 37 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 49 du 8-12-1972.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 5/00.
- (71) Déposant : Société dite : AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, résidant aux
États-Unis d'Amérique.

Titulaire : *Idem* (71)

- (74) Mandataire : Simonnot, Rinuy, Santarelli.
- (54) Mononitrate-ester de 1,4,3,6-dianhydro-D-glucitol.

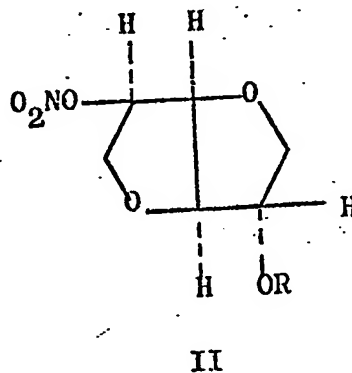
(72) Invention de :

- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le
29 avril 1971, n. 138.805 aux noms de William Dvonch et Harvey E. Alburn.*

Le dinitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (également connu sous le nom de "dinitrate d'isosorbite") est un médicament disponible à l'échelle du commerce spécialisé comme agent de traitement de l'angine de poitrine. Les 2- et 5- mononitrates de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol sont également connus, car ils ont été cités par Hayward et ses collaborateurs dans Can. J. Chem., 45, 2191 (1947), décrivant la stéréochimie des groupes nitrates. Hayward décrit également le 5-nitrate et 2-p-toluènesulfate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, qui est un composé dont la structure diffère de celle des composés de la présente invention. Il a également été indiqué (Reed et ses collaborateurs, Fed. Proc. 29, 678 (1970)) que les mononitrates sont des métabolites du dinitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol. Les références ci-dessus n'indiquent pas que les mononitrates possèdent une activité biologique.

I

et



Les composés répondant aux formules I et II possèdent les propriétés physiques générales inhérentes d'être des solides à 25 faible point de fusion ; d'être solubles ou un peu solubles dans l'eau ; et d'être solubles dans les solvants polaires comme le chloroforme, les alcools aliphatiques inférieurs et dans l'éther.

L'examen, par analyse de spectrophotométrie dans l'infra-rouge, des composés produits selon le procédé décrit dans la suite du présent mémoire révèle des données concernant la structure moléculaire indiquée ci-dessus. Les caractéristiques physiques précitées, associées aux analyses élémentaires, à la nature des matières de départ et au mode de synthèse, confirment absolument les structures des composés faisant l'objet du présent mémoire.

Telles qu'on les utilise dans le présent mémoire, les expressions "alkanoyloxy inférieur" et "alkyle inférieur" entendent inclure des fragments aliphatiques linéaires, ramifiés et cycliques ayant 1 à 6 atomes de carbone, parmi lesquels on peut citer, à titre illustratif et sans vouloir limiter la généralité de ce qui précède, les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, t-butyle, amyle, iso-amyle et n-hexyle, et les radicaux alkyles inférieurs cyclisés comme les radicaux cyclobutyle, cyclopentyle, et cyclohexyle.

Les composés répondant aux formules (I) et (II) possèdent, lorsqu'on les applique, les caractéristiques inhérentes d'abaisser la tension systémique du sang et la résistance des coronaires dans les essais pharmacologiques normalisés, ce qui indique leur utilité comme agents anti-angine. De tels effets cardiovasculaires peuvent être mis en évidence par le mode opératoire suivant :

On anesthésie des chiens bâtards pesant entre 20 et 25 kg, par l'administration intra-veineuse de 30 mg de pentobarbital sodique par kilo. On maintient l'anesthésie par une infusion intra-veineuse de pentobarbital administré à raison de 5 mg/kg/heure. On effectue une thoracotomie latérale gauche au niveau du cinquième espace intercostal, et l'on fait respirer artificiellement les poumons à l'aide d'un masque respiratoire de Harward.

On met les composés à essayer en suspension dans de l'eau contenant une solution à 2:3 de "Carbowax" et de sel. On administre la suspension en une période de cinq minute par infusion à travers une canule insérée dans la veine fémorale. On administre à chaque animal ce composé à raison de 0,5 mg/kg/minute, après une période témoin d'environ trente minutes. On mesure la tension systémique du sang à travers une canule insérée dans l'artère fémorale gauche et reliée à un transmetteur de pression

72 15418

2134698

Statham. Tous les enregistrements sont faits sur un oscillographe Beckman de type R. On mesure l'écoulement du sang dans les coronaires circonflexes à l'aide d'un système électro-magnétique de mesure du débit "Statham". On place la sonde de mesure de l'écoulement autour de l'artère coronaire circonflexe exposée par voie chirurgicale, à une distance d'environ 2 cm de la bifurcation de l'artère coronaire gauche principale. On détermine des écoulements nuls par une occlusion mécanique de l'artère juste à l'endroit de la sonde de mesure de débit ou de l'écoulement. On effectue au préalable un étalonnage des sondes en plaçant la sonde autour d'un vaisseau de dimension appropriée et en faisant passer dans le vaisseau, à une vitesse réglée d'écoulement, du sang héparinisé. On mesure au bout d'une, cinq, trente et cent-vingt minutes après le début de l'infusion, la tension sanguine systémique et l'écoulement du sang dans les coronaires. On calcule la résistance des coronaires comme étant le rapport obtenu en divisant la tension sanguine systémique moyenne (calculée comme étant la pression ou tension diastolique plus le tiers de la tension du pouls) par l'écoulement du sang dans les coronaires circonflexes. Toutes les modifications mesurées se réfèrent au niveau témoin de départ avant l'injection du produit ou de la drogue.

Lorsqu'on les essaie par les modes opératoires ci-dessus, les composés suivants provoquent une réduction importante de la tension sanguine systémique et de la résistance des coronaires :

25 Le 5-acétate et 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol ;
 Le 2-acétate et 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol ;
 Le 5-nitrate et ester 2-éthylrique de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol ;
 Le 5-nitrate et 2-sulfamate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol ;
 30 Le 2-carbamate et 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol ;
 et
 Le 5-carbamate et 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol.
 On peut préparer les composés répondant aux formules (I) et (II), où R a les sens définis ci-dessus, en appliquant le procédé suivant, selon ce qui est approprié :

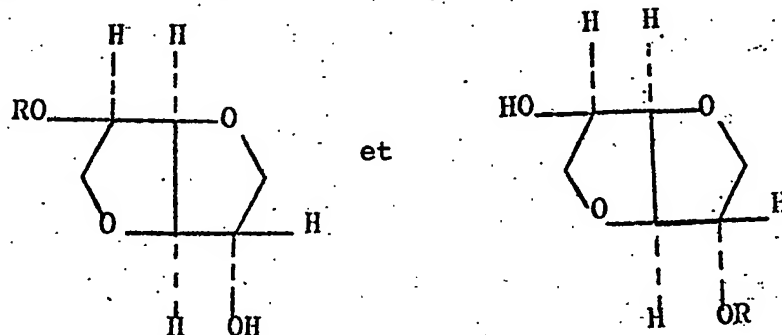
35 (a) On soumet le 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol ou le 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol :
 (i) à une acylation pour introduire le groupe alcanoyle inférieur ou le groupe benzoyle ; ou

(ii) à une alkylation pour introduire le groupe alkyle inférieur ou benzyle ; ou

(iii) à une réaction avec un halogénure de sulfamoyle pour introduire le groupe sulfamoyle ; ou

5 (iv) à une réaction avec le phosgène et l'on traite le produit ainsi formé par l'ammoniac pour introduire le groupe carbamoyle ; ou

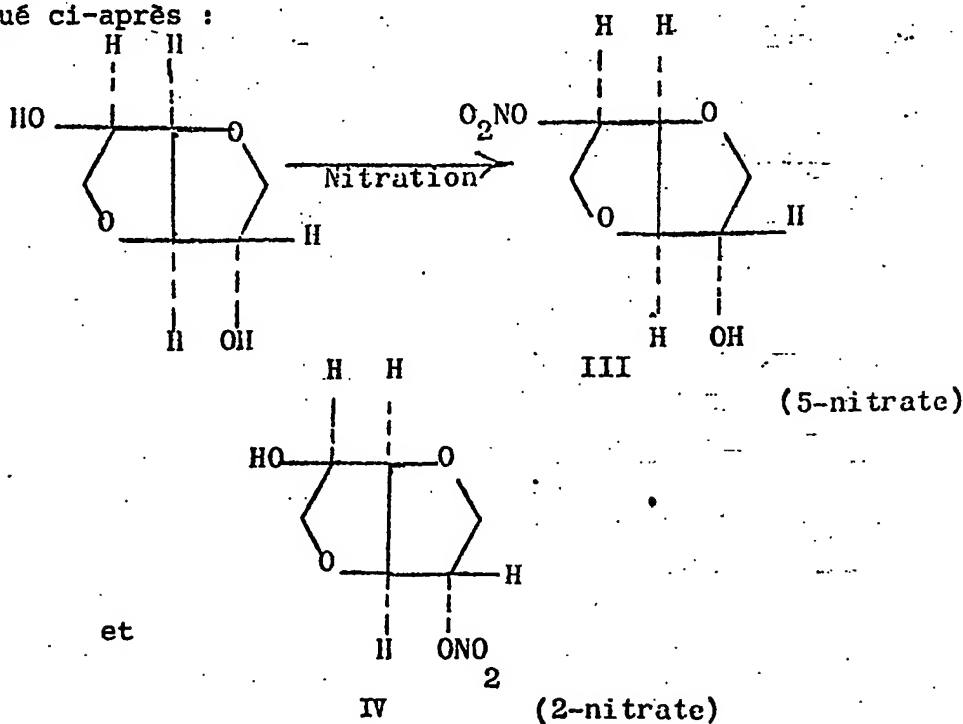
(b) On soumet à une nitration (ou l'on nitrate) un composé répondant à l'une des formules générales :



10 (où R est un radical alcanoyle inférieur, benzoyle, alkyle inférieur, sulfamoyle, carbamoyle ou benzyle).

On peut préparer les mononitrates de départ à savoir les 2- ou 5- nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol en opérant de façon connue par nitration du 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, comme

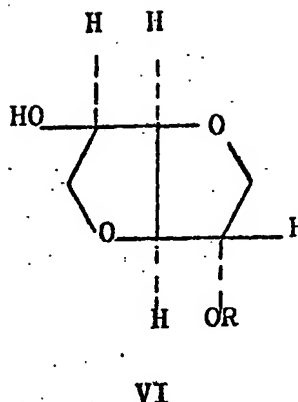
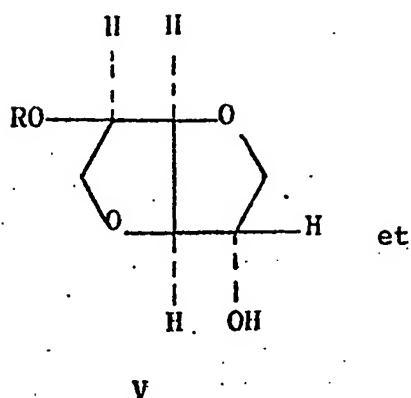
15 indiqué ci-après :



On effectue la nitration ou nitratisation en appliquant les modes opératoires bien connus en pratique, par exemple à l'aide d'acide nitrique fumant dans un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique ou bien à l'aide d'acide nitrique fumant dans un
5 acide minéral non oxydable, comme l'acide sulfurique ou l'acide nitrique. On effectue en général la réaction à une température inférieure à 20° C, de préférence à 10 - 15° C. La réaction donne un mélange de mononitrates que l'on peut séparer par des moyens classiques, par exemple par chromatographie en phase liquide.

10 On peut transformer les mononitrates (III) et (IV) en les composés de formule (I) et (II) par des procédés généralement connus pour l'introduction d'un substituant sur un atome d'oxygène de fonction hydroxyle. Par exemple, on peut effectuer une acylation afin d'introduire un groupe alcanoyle inférieur ou benzoyle par
15 la réaction avec un acide alcanique inférieur ou avec l'acide benzoïque ou avec un dérivé réactif de l'acide alcanique ou de l'acide benzoïque. Des dérivés réactifs appropriés sont un halogénure d'acyle, un anhydride d'acide ou un ester dérivé de l'acide. On peut effectuer une alkylation par la réaction avec un
20 agent d'alkylation, comme un halogénure d'alkyle inférieur, en présence d'oxyde d'argent ou à l'aide d'un sulfate d'alkyle inférieur en présence d'une base faible. On peut introduire comme substituant un groupe méthyle par réaction avec le diazométhane en présence d'un acide de Lewis, par exemple le trifluorure de
25 bore. L'introduction d'un groupe sulfamoyle peut s'effectuer par la réaction avec un halogénure de sulfamoyle, de préférence en présence d'une base faible, par exemple la pyridine. Enfin, on peut réaliser l'introduction d'un groupe carbamoyle par la réaction avec du phosgène suivie du traitement du produit ainsi formé par l'ammoniac.
30

On peut également préparer les composés répondant aux formules (I) et (II) en nitrant de façon connue un composé répondant à l'une des formules générales (V) et (VI) :



On peut préparer les composés monosubstitués répondant aux formules (V) et (VI) en appliquant des procédés connus tels que ceux décrits ci-dessus. Par exemple, on peut soumettre le 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol à une acylation, à une alkylation, à une réaction avec un halogénure de sulfamoyle ou à une réaction avec le phosgène puis avec l'ammoniac pour introduire le substituant approprié sur l'un des atomes d'oxygène disponible sur les groupes hydroxyles.

On peut séparer par des techniques classiques de fractionnement, par exemple par une chromatographie en phase liquide, le mélange contenant les produits de substitution sur les positions 2 et 5.

On effectue la nitration en utilisant des modes opératoires bien connus, par exemple en utilisant de l'acide nitrique fumant dans un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique ou en utilisant de l'acide nitrique fumant dans un acide minéral non oxydant comme l'acide sulfurique ou l'acide nitrique. On effectue en général la réaction à une température inférieure à 20° C, de préférence à 10 - 15° C.

Les exemples non limitatifs suivants servent à illustrer l'invention :

Exemple 1

2-nitrate et 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

On ajoute lentement, en l'espace d'une heure environ, 17,25 grammes (soit 11,5 ml ; 0,274 mole) d'acide nitrique fumant (densité : 1,5) à un mélange de 18 ml d'anhydride acétique et 18 ml d'acide acétique à une température comprise entre -2° et +5° C

72 15418

2134698

dans un bain de glace et de sel. On ajoute goutte à goutte, en une demi-heure, le mélange de nitration à une solution, soumise à agitation, de 40,0 g (0,274 mole) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol dans un mélange de 230 ml d'anhydride acétique et 1 086 ml d'acide acétique maintenu à 10° - 15° C. Au bout de deux heures, on verse le mélange dans 2 litres d'eau et de glace, on agite durant une demi-heure et l'on extrait trois fois à l'aide d'éther. On concentre la solution éthérée sous vide en ajoutant de l'eau, et l'on soumet la solution aqueuse résultante à une lyophilisation pour obtenir un mélange de nitrates. On sépare ces nitrates par chromatographie en phase liquide sur une colonne d'alumine neutre de qualité III, avec une charge de colonne de 1:25. L'élution par du chloroforme donne 3,2 g du 2-nitrate, dont le point de fusion se situe entre 52° et 56° C.

15 Analyse pour $C_6H_9NO_6$:

Calculé : C, 37,70 ; H, 4,75 ; N, 7,33

Trouvé : C, 37,76 ; H, 4,86 ; N, 7,12

L'élution par un mélange de 95:5 (v/v) de chloroforme et de méthanol donne 11,0 g du 5-nitrate, dont le point de fusion se situe à 88° - 90° C.

20 Analyse pour $C_6H_9NO_6$:

Calculé : C, 37,70 ; H, 4,75 ; N, 7,33

Trouvé : C, 37,92 ; H, 4,86 ; N, 7,09

Exemple 2

25 2-acétate et 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

On ajoute 5,0 g (0,025 mole) de 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol à un mélange de 35 ml de pyridine et 23 ml d'anhydride acétique à 0° C. On laisse la solution reposer à froid durant 5 heures et à la température ambiante durant seize heures environ, puis on l'ajoute à un mélange de 125 ml d'eau et de glace. Au bout d'une heure, on filtre le produit cristallin pour obtenir 4,0 g du composé cité en titre, dont le point de fusion se situe entre 96 et 98° C.

30 Analyse pour $C_8H_{11}NO_7$:

Calculé : C, 41,20 ; H, 4,76 ; N, 6,01

Trouvé : C, 41,50 ; H, 4,89 ; N, 6,30

Lorsqu'on l'essaie selon les modes opératoires décrits ci-dessus, le composé désigné dans le titre du présent exemple montre les effets cardiovasculaires suivants :

Pourcentage de variation de

Temps (minutes) après le début
de l'infusion.

	1	5	30	120
Tension systémique du sang	-37 [±] 7	-22 [±] 4	-12 [±] 2	-15 [±] 2
5 Ecoulement du sang dans les coronaires	+20 [±] 9	-28 [±] 5	-21 [±] 1	-41 [±] 10
Résistance calculée des coronaires	-25 [±] 6	+4 [±] 5	+11 [±] 0	+54 [±] 23

Les résultats sont donnés sous forme de la valeur moyenne

10 [±] l'écart type.Exemple 35-acétate et 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

On suit le mode opératoire de l'exemple 2, en remplaçant le 5-nitrate de départ par le 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol. Le produit obtenu précipite sous forme d'une huile que l'on fait passer par extraction dans du chloroforme. On lave la solution chloroformique avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium, une solution aqueuse de sulfate de cuivre et finalement avec de l'eau. L'élimination du solvant donne 2,7 g du composé désigné dans le titre, et que l'on obtient sous forme d'une huile.

Analyse pour C₈H₁₁NO₇

Calculé : C, 41,20 ; H, 4,76 ; N, 6,01

Trouvé : C, 41,88 ; H, 4,99 ; N, 5,90

25 Lorsqu'on l'essaie selon les modes opératoires décrits ci-dessus, le composé désigné dans le titre du présent exemple montre les effets cardiovasculaires suivants :

Pourcentage de variation de

Temps (minutes) après le début
de l'infusion

	1	5	30	120
30 Tension sanguine systémique	-11 [±] 7	-31 [±] 11	-22 [±] 8	-18 [±] 12
Ecoulement du sang par les coronaires	+ 9 [±] 11	-18 [±] 17	-20 [±] 5	-34 [±] 5
Résistance calculée des coronaires	-19 [±] 3	-16 [±] 6	- 4 [±] 3	-23 [±] 8

35

Exemple 4

En suivant les modes opératoires de l'exemple 2 et de l'exemple 3, mais en remplaçant l'anhydride acétique par des quantités

équivalentes de l'anhydride d'acide approprié, on obtient les produits indiqués ci-après :

	<u>Matière de départ</u>	<u>Anhydride</u>	<u>Produit</u>
5	2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	Anhydride propionique	2-nitrate et 5-propionate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol
	5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	Anhydride caproïque	2-caproate et 5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol
10	5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	Anhydride isobutyrique	2-isobutyrate et 5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol
	2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	Anhydride butyrique	5-butyrate et 2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol
15	2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	Anhydride isobutyrique	5-isobutyrate et 2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol
	2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	Anhydride benzoïque	5-benzoate et 2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol
20	5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	Anhydride benzoïque	2-benzoate et 5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol.

25

Exemple 55-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-2-0-éthyl-D-glucitol

On chauffe au reflux, tout en agitant, 1,91 g (0,010 mole) de 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol et 15,6 g (8,0 ml ; 0,010 molè) d'iodure de méthyle dans 10 ml d'alcool éthylique, tout en ajoutant en 10 portions, à des intervalles d'une demi-heure, 11,6 g (0,050 mole) d'oxyde d'argent fraîchement préparé. On chauffe finalement le mélange au reflux dans du chloroforme et l'on filtre ce mélange. On combine les filtrats, on les concentre pour obtenir une huile que l'on sépare, par la chromatographie sur des colonnes d'alumine ayant servi pour l'obtention des mononitrates, en la matière de départ et en le produit cité dans le titre. Le rendement est de 0,73 g.

Analyse pour $C_8H_{13}NO_6$:

Calculé : C, 43,83 ; H, 5,98 ; N, 6,39

Trouvé : C, 43,99 ; H, 6,15 ; N, 6,47

5 Lorsqu'on l'essaie selon les modes opératoires décrits ci-dessus, le composé désigné dans le titre du présent exemple montre les effets cardiovasculaires suivants :

	Pourcentage de variation de	Temps (minutes) après le début de l'infusion			
		.1	.5	30	120
10	Tension sanguine systémique	-13 [±] 5	-37 [±] 9	-11 [±] 9	+ 5 [±] 12
	Ecoulement du sang dans les coronaires	- 5 [±] 8	-25 [±] 11	-14 [±] 5	-17 [±] 11
	Résistance calculée des coronaires	- 8 [±] 5	-14 [±] 2	+ 4 [±] 5	+29 [±] 19

15 Exemple 6

En suivant le mode opératoire de l'exemple 5, mais en remplaçant l'iodure d'éthyle par des quantités équivalentes d'un iodure d'alkyle approprié, on obtient les produits présentés ci-après :

	<u>Matière de départ</u>	<u>Iodure d'alkyle</u>	<u>Produit</u>
20	2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	n-pentyle	2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-5-O-n-pentyl-D-glucitol
25	5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	n-hexyle	5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-2-O-n-hexyl-D-glucitol
	5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	n-propyle	5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-2-O-n-propyl-D-glucitol
30	2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	isopropyle	2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-5-O-isopropyl-D-glucitol
	2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	cyclobutyle	2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-5-O-cyclobutyl-D-glucitol
35	5-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	cyclopentyle	5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-2-O-cyclopentyl-D-glucitol

72 15418

2134698

<u>Matière de départ</u>	<u>Iodure d'alkyle</u>	<u>Produit</u>
2-nitrate de 1,3:4,6-dianhydro-D-glucitol	Cyclohexyle	2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-5-O-cyclohexyl-D-glucitol

5

Exemple 75-nitrate et 2-sulfamate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

On traite 1,91 g (0,010 mole) de 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol et 0,97 ml (0,012 mole) de pyridine dans 15 ml de diméthoxyéthane par 1,39 g (0,012 mole) de chlorure de sulfamoyle dans 15 ml de diméthoxy-éthane que l'on ajoute en une heure. On laisse le mélange réactionnel reposer durant seize heures environ et on l'ajoute à un mélange de 80 ml d'eau et de glace. On filtre le produit, on le lave, et on le sèche pour obtenir 1,11 g du composé cité dans le titre et dont le point de fusion se situe à 133° - 134° C.

15

Analyse pour $C_6H_{10}N_2O_8S$

Calculé : C, 26,67 ; H, 3,73 ; N, 10,37

Trouvé : C, 26,76 ; H, 3,85 ; N, 10,34

Lorsqu'on l'essaie selon les modes opératoires décrits ci-dessus, le composé cité dans le titre du présent exemple montre les effets cardiovasculaires suivants :

	Pourcentage de variation de	Temps (minutes) après le début de l'infusion			
		1	5	30	120
25	Tension sanguine systémique	- 1 [±] 1	-38 [±] 3	-31 [±] 12	-19 [±] 13
	Ecoulement du sang dans les coronaires	- 1 [±] 1	-32 [±] 6	-40 [±] 10	-37 [±] 13
	Résistance calculée des coronaires	0 [±] 1	- 7 [±] 8	+15 [±] 4	+33 [±] 6

30

Exemple 82-nitrate et 5-sulfamate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

On prépare le composé cité dans le titre du présent exemple en appliquant le mode opératoire de l'exemple 7, et en remplaçant le 5-nitrate par le 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol.

35

Exemple 92-carbamate et 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

On traite 1,91 g (0,010 mole) de 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol dans 50 ml de dioxanne par du phosgène en

- opérant à une température de 35° C avec un reflux obtenu à l'aide de neige carbonique. On arrête l'écoulement de phosgène lorsque le volume de la solution s'est augmenté jusqu'à atteindre 60 ml. On chauffe alors la solution au reflux durant deux heures, après
5. quoi on enlève l'excès de phosgène par un balayage d'azote. On concentre la solution et on la reprend dans du dioxanne. On traite la solution de dioxanne par de l'ammoniac durant deux heures à 5° - 10° C. On enlève l'excès d'ammoniac par insufflation d'air. On concentre la solution pour obtenir un sirop que l'on dissout
10. dans de l'eau. On filtre le précipité résultant et on le fait recristalliser dans de l'alcool éthylique pour obtenir 0,33 g du composé cité dans le titre et dont le point de fusion se situe entre 170° et 172° C.

Analyse pour $C_7H_{10}N_2O_7$

15. Calculé : C, 35,90 ; H, 4,30 ; N, 11,96
 Trouvé : C, 36,14 ; H, 4,61 ; N, 11,55

Lorsqu'on l'essaie selon les modes opératoires décrits ci-dessus, le composé désigné dans le titre du présent exemple montre les effets cardiovasculaires suivants :

20. Pourcentage de variation de	Temps (minutes) après le début de l'infusion			
	1	5	30	120
Tension sanguine systémique	-14 [±] 4	-23 [±] 14	-15 [±] 4	-14 [±] 4
Écoulement du sang dans les				
25. coronaires	0 [±] 2	-19 [±] 3	-18 [±] 5	-19 [±] 10
Résistance calculée des				
coronaires	-15 [±] 5	- 5 [±] 17	+ 5 [±] 8	+ 9 [±] 10

Exemple 10

5-carbamate et 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

30. En suivant le mode opératoire de l'exemple 9, mais en y remplaçant le 5-nitrate par le 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, on obtient le composé désigné dans le titre et dont le point de fusion se situe entre 134° et 136° C.

Analyse pour $C_7H_{10}N_2O_7$

35. Calculé : C, 35,90 ; H, 4,30 ; N, 11,96
 Trouvé : C, 35,64 ; H, 4,28 ; N, 11,83

Lorsqu'on l'essaie selon les modes opératoires décrits ci-dessus, le composé cité dans le titre du présent exemple montre

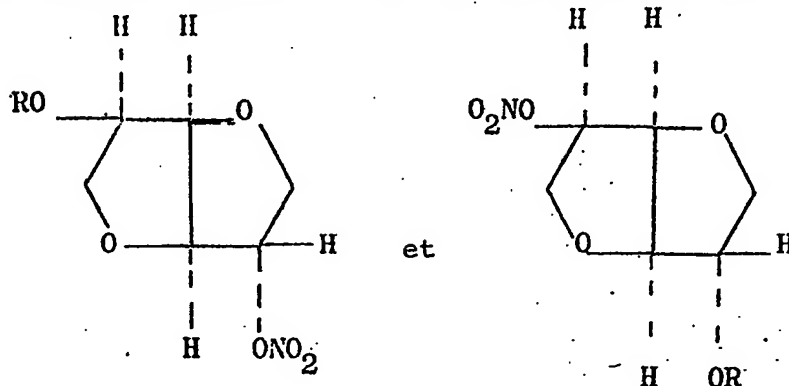
72 15418

2134698

les effets cardiovasculaires suivants :

Pourcentage de variation de		Temps (minutes) après le début de l'infusion			
		1	5	30	120
5	Tension sanguine systémique	-13 [±] 2	-28 [±] 6	-23 [±] 2	-31 [±] 5
	Ecoulement du sang dans les coronaires	+28 [±] 18	+11 [±] 29	- 5 [±] 15	-9 [±] 24
	Résistance calculée des coronaires	-30 [±] 10	-43 [±] 19	-16 [±] 14	-16 [±] 19

1 - Mononitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, caractérisé en ce qu'il répond à l'une des formules suivantes :

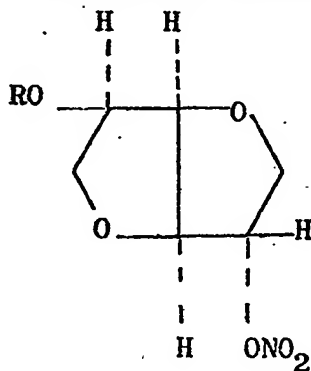


I

II

où R est un radical alcanoylo inférieur, benzoylo, alkyle inférieur, carbamoylo, sulfamoylo ou benzyle.

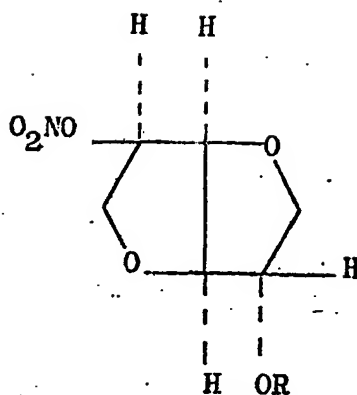
2 - Mononitrate selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule de structure :



où R est un radical alcanoylé inférieur, benzoylé, alkyle inférieur, carbamyle, sulfamoylé ou benzyle.

10 3 - Mononitrate selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il s'agit du 2-nitrate et 5-acétate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol ou du 5-carbamate et 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol.

4 - Mononitrate selon la revendication 1, caractérisé en ce
15 qu'il répond à la formule de structure :



où R est un radical alcanoylé inférieur, benzoylé, alkyle inférieur, carbamoylé, sulfamoylé ou benzoylé.

5 - Mononitrate selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est choisi dans l'ensemble constitué par le 2-acétate et 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, le 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-2-O-éthyl-D-glucitol, le 5-nitrate et 2-sulfamate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol et le 2-carbamate et 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol.

10 6- Médicament, utile comme agent de traitement de l'angine de poitrine, caractérisé en ce qu'il comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

7 - Procédé pour préparer un mononitrate selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on soumet le composé monosubstitué correspondant à une nitration, une acylation, une alkylation, une réaction avec un halogénure de sulfamoyle ou bien avec du phosgène puis à un traitement par l'ammoniac, selon le cas, pour obtenir le composé requis.

8 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on soumet un 2-nitrate de 4,4:3,6-dianhydro-D-glucitol ou 5-nitrate de 4,4:3,6-dianhydro-D-glucitol à une acylation, une alkylation ou une réaction avec un halogénure de sulfamoyle ou bien avec du phosgène, ce qui est alors suivi par un traitement par l'ammoniac, pour introduire respectivement le groupe alcanoyle inférieur ou benzoyle requis, le groupe alkyle inférieur ou benzyle, le groupe sulfamoyle ou le groupe carbamoyle requis.

9 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on soumet un 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, présentant comme substituant sur l'atome d'oxygène en position 2 ou en position 5 un groupe alcanoyle inférieur, benzoyle, alkyle inférieur, benzyle, sulfamoyle ou carbamoyle, à une nitration pour obtenir le nitrate requis.